

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
30. Juni 2005 (30.06.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/058901 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 487/04**,  
A61K 31/5025, A61P 3/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/014125

(22) Internationales Anmeldedatum:  
11. Dezember 2004 (11.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 59 098.6 17. Dezember 2003 (17.12.2003) DE

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HIMMELSBACH, Frank** [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach

(DE). **HAUEL, Norbert** [DE/DE]; Marderweg 12, 88433 Schemmerhofen (DE). **LANGKOPF, Elke** [DE/DE]; Schloss 3, 88447 Warthausen (DE). **ECKHARDT, Matthias** [DE/DE]; Kirschenweg 7, 88400 Biberach (DE). **KAUFFMANN-HEFNER, Iris** [DE/DE]; Oelbachstrasse 10/1, 88448 Attenweiler (DE). **TADAYYON, Mohammad** [GB/DE]; Schülinstrasse 31, 89083 Ulm (DE). **THOMAS, Leo** [DE/DE]; Georg-Schinbain-Str. 221, 88400 Biberach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

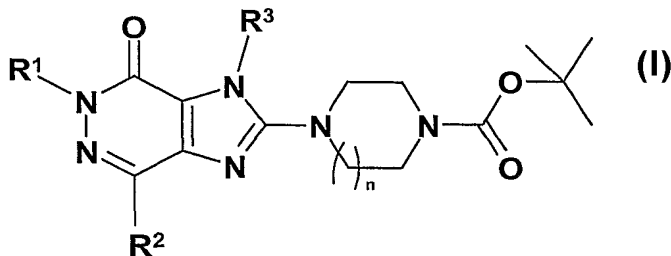
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL 2-(PIPERAZIN-1-YL)- AND 2-([1,4]DIAZEPAN-1-YL)- IMIDAZO[4,5-D]PYRIDAZIN-4-ONE, PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENT FOR THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

(54) Bezeichnung: NEUE 2-(PIPERAZIN-1-YL)- UND 2-(1,4-DIAZEPAN-1-YL)- IMIDAZO[4,5-D]PYRIDAZIN-4-ONE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL ZUR BEKÄMPFUNG VON DIABETES MELLITUS



(57) Abstract: The invention relates to substituted imidazo[4,5-d]pyridazin-4-ones of general formula (I), in which R<sup>1</sup> to R<sup>3</sup> and n are as defined in claims 1 to 8, the tautomers, enantiomers, diastereomers, mixtures and salts thereof which have useful pharmacological properties, in particular, an inhibiting effect on the activity of the enzyme dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

der allgemeinen Formel (I) in der R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> und n wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

WO 2005/058901 A1



**Veröffentlicht:**

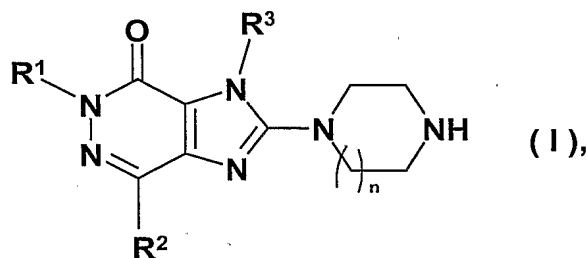
- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

NEUE 2-(PIPERAZIN-1-YL)- UND 2-([1,4] DIAZEPAN-1-YL)- IMIDAZO [4,5-D]  
PYRIDAZIN-4-ONE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS  
ARZNEIMITTEL ZUR BEKÄMPFUNG VON DIABETES MELLITUS

---

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu deren Herstellung.

In der obigen Formel I bedeuten

R<sup>1</sup> eine Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-Gruppe,

wobei unter dem Begriff Heteroaryl eine Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Phenylpyridinyl-, Phenylpyrimidinyl-, Benzoxazolyl-, 1-Methyl-1H-benzotriazolyl-, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl-, [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Naphthyridinyl- oder Phenanthridinyl-Gruppe zu verstehen ist und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  substituiert sind,

wobei  $R^{10}$  ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Cyano-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Morpholin-4-yl-Gruppe darstellt,

$R^{11}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Methoxy- oder Cyano-Gruppe darstellt und

$R^{12}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

oder eine Naphthyl- $C_{1-3}$ -alkyl-Gruppe, in der der Naphthylteil durch  $R^{13}$  und  $R^{14}$  substituiert ist,

wobei  $R^{13}$  ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Cyano-, Methoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-Gruppe darstellt und

$R^{14}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Methoxy- oder Cyano-Gruppe darstellt,

$R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

$R^3$  eine 2-Butin-1-yl-Gruppe oder eine 1-Buten-1-yl-, 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe,

und n die Zahl 1 oder 2,

wobei die Verbindungen

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(pyridin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(pyridin-4-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(2-methoxy-pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(6-amino-pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(2-fluor-pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(2-fluor-pyridin-4-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(6-fluor-pyridin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

ausgeschlossen sind,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

$R^1$  eine Heteroarylmethyl-Gruppe,

wobei unter dem Begriff Heteroaryl eine Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Benzoxazolyl-, 1-Methyl-1H-benzotriazolyl-, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl-, [1,2,4]-Triazolo[4,3-a]pyridinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinazolinyl-, Chinoxaliny-, Naphthyridinyl- oder Phenanthridinyl-Gruppe zu verstehen ist und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  substituiert sind,

wobei  $R^{10}$  ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom oder eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Cyano-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Dimethylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Morpholin-4-yl-Gruppe darstellt,

$R^{11}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Cyanogruppe darstellt und

$R^{12}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

oder eine Naphthylmethyl-Gruppe, in der der Naphthylteil durch  $R^{13}$  und  $R^{14}$  substituiert ist,

wobei  $R^{13}$  ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Cyano-, Methoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-Gruppe darstellt und

$R^{14}$  ein Wasserstoffatom oder eine Cyano-Gruppe darstellt,

$R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R<sup>3</sup> eine 2-Butin-1-yl-Gruppe oder eine 1-Buten-1-yl-, 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe,

und n die Zahl 1 oder 2 bedeuten,

wobei die Verbindungen

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(pyridin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(pyridin-4-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(2-methoxy-pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(2-fluor-pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(2-fluor-pyridin-4-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(6-fluor-pyridin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

ausgeschlossen sind,

deren Tautomere, deren Gemische und deren Salze.

Bevorzugte Untergruppen betreffen jeweils diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R^1$ ,  $R^2$  und  $n$  wie oben erwähnt definiert sind und  $R^3$  eine 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeutet, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

$R^1$  eine Heteroarylmethyl-Gruppe,

wobei unter dem Begriff Heteroaryl eine Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Benzoxazolyl-, 1-Methyl-1H-benzotriazolyl-, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl-, [1,2,4]-Triazolo[4,3-a]pyridinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Naphthyridinyl- oder Phenanthridinyl-Gruppe zu verstehen ist und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  substituiert sind,

wobei  $R^{10}$  ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom oder eine Methyl-, Phenyl-, Cyano-, Methoxy-, Dimethylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Morpholin-4-yl-Gruppe darstellt,

$R^{11}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Cyanogruppe darstellt und

$R^{12}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

oder eine Naphthylmethyl-Gruppe, in der der Naphthylteil durch  $R^{13}$  und  $R^{14}$  substituiert ist,

wobei  $R^{13}$  ein Wasserstoffatom, ein Fluor- oder Bromatom oder eine Cyano- oder Methoxy-Gruppe darstellt und

$R^{14}$  ein Wasserstoffatom oder eine Cyano-Gruppe darstellt,



$R^2$  ein Wasserstoffatom,

$R^3$  eine 2-Butin-1-yl-Gruppe

und n die Zahl 1 oder 2 bedeuten,

wobei die Verbindungen

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(pyridin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(pyridin-4-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(2-methoxy-pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(2-fluor-pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(2-fluor-pyridin-4-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(6-fluor-pyridin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

ausgeschlossen sind,

deren Tautomere, deren Gemische und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen, in denen

R<sup>1</sup> eine Methylgruppe, die durch eine Fluornaphthyl-, Bromnaphthyl-, Methoxynaphthyl-, Cyanonaphthyl-, Dicyanonaphthyl-, Methylpyridinyl-, Cyanopyridinyl-, Dimethylpyrimidinyl-, Phenylpyrimidinyl-, Methylbenzoxazolyl-, 1-Methyl-1H-benzotriazolyl-, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl-, [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridinyl-, Chinolinyl-, Fluorchinolinyl-, Methylchinolinyl-, Cyanochinolinyl-, Methylisochinolinyl-, Cyanoisochinolinyl-, Chinazolinyl-, Methylchinazolinyl-, Phenylchinazolinyl-, (Dimethylamino)chinazolinyl-, (Morpholin-4-yl)-chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Dimethylchinoxalinyl-, Trimethylchinoxalinyl-, Naphthyridinyl- oder Phenanthridinyl-Gruppe substituiert ist,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>3</sup> eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

und n die Zahl 1 oder 2 bedeuten,

deren Tautomere, deren Gemische und deren Salze;

insbesondere sind diejenigen Verbindungen bevorzugt, in denen

R<sup>1</sup> eine Methylgruppe, die durch eine Cyanonaphthyl-, Methylbenzoxazolyl-, 1-Methyl-1H-benzotriazolyl-, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl-, Methylisochinolinyl-, Methylchinazolinyl- oder Trimethylchinoxalinyl-Gruppe substituiert ist,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>3</sup> eine 2-Butin-1-yl-Gruppe und

n die Zahl 1 oder 2 bedeuten,

deren Tautomere und deren Salze.

Eine bevorzugte Untergruppe bilden diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind

und n die Zahl 1 bedeutet,

deren Tautomere und deren Salze.

Eine zweite bevorzugte Untergruppe bilden diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind

und n die Zahl 2 bedeutet,

deren Tautomere und deren Salze.

Insbesondere sind die folgenden Verbindungen zu nennen:

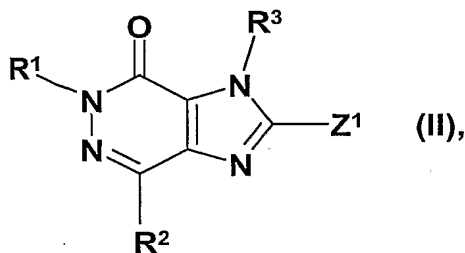
- (a) 2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on
- (b) 2-([1,4]Diazepan-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

- (c) 2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-benzoxazol-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on
- (d) 2-([1,4]Diazepan-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-benzoxazol-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

sowie deren Tautomere und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

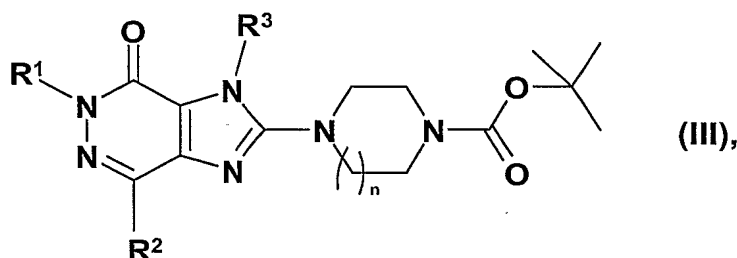
R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z<sup>1</sup> eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyl- oder Methansulfonyloxygruppe darstellt, mit Piperazin oder [1,4]Diazepan oder deren Salzen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z.B.

Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkali-halogenid oder einem Katalysator auf Palladiumbasis bei Temperaturen zwischen -20 und 180°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß von Piperazin oder [1,4]Diazepan durchgeführt werden.

b) Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $n$  wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Abspaltung des tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Essigester, Dioxan, Methanol, Isopropanol oder Diethylether bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommen als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Imino-Gruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-,

Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-O-p-toluoyl-weinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure,

Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XIII).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP-IV Quelle benutzt wird. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde von in einem Puffer (10 mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.



Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1 % DMSO) wurde zupipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubilisiertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assaypuffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als IC<sub>50</sub> Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	DPP IV-Hemmung IC <sub>50</sub> [nM]
1	5
1(1)	3
1(2)	17
1(9)	3
1(11)	2
1(12)	4
1(13)	5
2	14

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 10 mg/kg der Verbindung des Beispiels 1 an Ratten keine Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnten.

Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, Prädiabetes, Verminderung der Glukosetoleranz oder Veränderungen im Nüchternblutzucker, diabetische Komplikationen (wie z.B. Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathien), metabolische Azidose oder Ketose, reaktiver Hypoglykämie, Insulinresistenz, Metabolischem Syndrom, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen der Atemwege einsetzbar. Ebenso sind sie

zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen wie z.B. Reizdarmsyndrom (IBS), Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa ebenso wie bei Pankreatitis geeignet. Des weiteren wird erwartet, daß sie bei jeglicher Art von Verletzung oder Beeinträchtigung im Gastrointestinaltrakt eingesetzt werden können wie auch z.B. bei Kolitiden und Enteriden. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht. Auf der anderen Seite sind diese Substanzen geeignet, die Motilität der Spermien zu beeinflussen und sind damit als Kontrazeptiva zur Verwendung beim Mann einsetzbar. Des weiteren sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstumshormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen, sowie bei allen Indikationen sinnvoll eingesetzt werden können, bei denen Wachstumshormon verwendet werden kann. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auf Grund ihrer Hemmwirkung gegen DPP IV auch geeignet zur Behandlung von verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie z.B. rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Thyreoditiden und Basedow'scher Krankheit etc.. Darüberhinaus können sie eingesetzt werden bei viralen Erkrankungen wie auch z.B. bei HIV Infektionen, zur Stimulation der Blutbildung, bei benigner Prostatahyperplasie, bei Gingivitiden, sowie zur Behandlung von neuronalen Defekten und neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. Morbus Alzheimer. Beschriebene Verbindungen sind ebenso zu verwenden zur Therapie von Tumoren, insbesondere zur Veränderung der Tumordinvasion wie auch Metastatisierung, Beispiele hier sind die Anwendung bei T-Zell Lymphomen, akuter lymphoblastischer Leukämie, zellbasierende Schilddrüsenkarzinome, Basalzellkarzinome oder Brustkarzinome. Weitere Indikationen sind Schlaganfall, Ischämien verschiedenster Genese, Morbus Parkinson und Migräne. Darüberhinaus sind weitere Indikationsgebiete follikuläre und epidermale Hyperkeratosen, erhöhte Keratinozytenproliferation, Psoriasis, Enzephalomyelitiden, Glomerulonephritiden, Lipodystrophien, sowie psychosomatische, depressive und neuropsychiatrische Erkrankungen verschiedenster Genese.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. GI 262570) und -Antagonisten, PPAR-gamma/alpha Modulatoren (z.B. KRP 297), PPAR-gamma/alpha/delta Modulatoren, AMPK-Aktivatoren, ACC1 und ACC2 Inhibitoren, DGAT-Inhibitoren, SMT3-Rezeptor-Agonisten, 11 $\beta$ -HSD-Inhibitoren, FGF19-Agonisten oder -Mimetika, alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), andere DPPIV Inhibitoren, alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben SGLT2-Inhibitoren wie T-1095 oder KGT-1251 (869682), Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, PPAR-alpha Agonisten, PPAR-delta Agonisten, ACAT Inhibitoren (z.B. Avasimibe) oder Cholesterolsorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, Hemmstoffe des ilealen Gallensäuretransportes, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder LXRAalpha Antagonisten, LXRBeta Agonisten oder LXRAalpha/beta Regulatoren oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin, Dexfenfluramin, Axokine, Antagonisten des Cannabinoid1 Rezeptors, MCH-1 Rezeptorantagonisten, MC4 Rezeptor Agonisten, NPY5 oder NPY2 Antagonisten oder  $\beta_3$ -Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677 ebenso wie Agonisten des 5HT2c Rezeptors.

Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. All Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika,  $\beta$ -Blocker, Ca-Antagonisten und anderen oder Kombinationen daraus geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylen glykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Ein Gemisch aus 20.00 g 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on, 17.49 g 2-Chlormethyl-4-methyl-chinazolin und 20.93 g Kaliumcarbonat in 150 ml N-Methyl-pyrrolidon wird ca. drei Stunden bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml Wasser versetzt und auf 15 °C gekühlt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und bei 50 °C im Umlufttrockenschrank getrocknet. Der bräunliche Feststoff wird mit 100 ml Methylenchlorid und 50 ml Methanol verrieben, abgesaugt, mit wenig Methylenchlorid/Methanol (2:1) nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 23.80 g (75 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 423, 425 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-(4-tert.-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2,3,8-trimethyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 557 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2,3,8-trimethyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

(3) 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-cyano-naphthalin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 432, 434 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-fluor-naphthalin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

(5) 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-brom-naphthalin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.90 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

(6) 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-benzoxazol-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

(7) 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

(8) 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

(9) 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-pyridin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

(10) 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-[(benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

(11) 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3-methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 422, 424 [M+H]<sup>+</sup>

(12) 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1,5-naphthyridin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 409, 411 [M+H]<sup>+</sup>

(13) 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-cyano-isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Das eingesetzte 1-Brommethyl-4-cyano-isochinolin (Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 247, 249 [M+H]<sup>+</sup>) wird durch Bromierung von 1-Methyl-4-cyano-isochinolin mit N-Brom-succinimid in Tetrachlorkohlenstoff in Gegenwart von 2,2'-Azobis-(isobutyronitril) erhalten.

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 433, 435 [M+H]<sup>+</sup>

(14) 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-[(chinoxalin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 409, 411 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel II

#### 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Zu einer Lösung von 1.80 g 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-formyl-3H-imidazol-4-carbonsäure-methylester in 25 ml Ethanol werden bei Raumtemperatur 0.31 ml Hydrazinhydrat (99%), gelöst in 1 ml Ethanol, zugetropft. Fünf Minuten später werden 1.5 ml konzentrierte Essigsäure zugefügt und das Gemisch wird 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit 10 ml Ethanol und 20 ml Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1.25 g (74 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 267, 269 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.80 (s, 3H); 5.28 (s, 2H); 8.38 (s, 1H); 12.99 (s, 1H) ppm

### Beispiel III

#### 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-formyl-3H-imidazol-4-carbonsäure-methylester



Zu einer Lösung von 13.5 g 2-Brom-1-(2-butin-1-yl)-1H-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester in 220 ml Tetrahydrofuran werden unter Argon-Atmosphäre bei  $-70^{\circ}\text{C}$  43 ml einer 1M Lösung von Diisobutyl-aluminiumhydrid in Tetrahydrofuran innerhalb 20 Minuten zugetropft. Es wird weitere vier Stunden bei  $-70^{\circ}\text{C}$  gerührt, dann werden 20 ml einer Mischung aus 1M Salzsäure und Tetrahydrofuran zugetropft. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur werden ca. 200 ml Wasser hinzugegeben und dreimal mit je 70 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Essigester (80:20 auf 50:50) als Laufmittel gereinigt  
Ausbeute: 6.40 g (52% der Theorie)

Massenspektrum ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 285, 287 [\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 1.80 (\text{s}, 3\text{H}); 3.93 (\text{s}, 3\text{H}); 5.11 (\text{s}, 2\text{H}); 10.12 (\text{s}, 1\text{H})$  ppm

#### Beispiel IV

##### 2-Brom-1-(2-butin-1-yl)-1H-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester

Eine Lösung von 15.0 g 2-Brom-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester, 5.15 ml 1-Brom-2-butin und 50 ml N,N-Diisopropylethylamin in 280 ml Tetrahydrofuran wird eine Stunde zum Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird eingedampft, der Rückstand mit ca. 100 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 70 ml Essigester extrahiert. Die Extrakte werden mit 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Methylenchlorid/Ethanol (100:0 auf 98:2) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 13.50 g (75 % der Theorie)

$R_f$ -Wert: 0.82 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 315, 317 [\text{M}+\text{H}]^+$

#### Beispiel V

##### 2-(4-tert.-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Ein Gemisch aus 2.11 g 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on, 1.64 g Kaliumcarbonat und 1.91 g 1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperazin in 20 ml

N,N-Dimethylformamid wird sechs Stunden bei 80°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (95:5 auf 90:10) gereinigt.

Ausbeute: 1.94 g (66 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 373 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel VI

##### 6-Chlormethyl-2,3,8-trimethyl-chinoxalin-hydrochlorid

Hergestellt durch Behandlung von (2,3,8-Trimethyl-chinoxalin-6-yl)-methanol mit Thionylchlorid in Methylenchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.81 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 221, 223 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-Chlormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

#### Beispiel VII

##### (2,3,8-Trimethyl-chinoxalin-6-yl)-methanol

Hergestellt durch Reduktion von 691 mg 2,3,8-Trimethyl-chinoxalin-6-carbonsäure-methylester mit 300 mg Lithiumaluminiumhydrid (95 %) in 15 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 368 mg (61 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 203 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel VIII

##### 2,3,8-Trimethyl-chinoxalin-6-carbonsäure-methylester

Hergestellt durch Umsetzung von 1.60 g 3,4-Diamino-5-methyl-benzoesäure-methylester mit 0.86 ml Diacetyl in einem Gemisch aus Wasser und Ethanol unter Rückfluß.

Ausbeute: 1.53 g (80 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.63 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 231 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel IX

##### 3,4-Diamino-5-methyl-benzoesäure-methylester

Hergestellt durch Reduktion von 3-Nitro-4-amino-5-methyl-benzoesäure-methylester bei einem Wasserstoffpartialdruck von 50 psi in Gegenwart von Raney-Nickel in Methanol bei Raumtemperatur.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, tert.-Butylmethylether)

#### Beispiel X

##### 3-Nitro-4-amino-5-methyl-benzoesäure-methylester

Hergestellt durch Behandlung von 3-Nitro-4-acetylamino-5-methyl-benzoesäure mit Chlorwasserstoffgas in Methanol bei Raumtemperatur und anschließendes Erhitzen unter Rückfluß.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel, tert.-Butylmethylether/Essigsäure = 99:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 211 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel XI

##### [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl-methanol

Hergestellt durch Behandeln von 5.40 g 3-Acetoxymethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin mit 30 ml 2 N Natronlauge in 50 ml Ethanol bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 3.20 g (76 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 150 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel XII

##### 3-Acetoxymethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin

Hergestellt durch Erhitzen von 8.00 g Essigsäure-(N'-pyridin-2-yl)hydrazinocarbonylmethyl-ester in 100 ml Eisessig unter Rückfluß.

Ausbeute: 5.40 g (74 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 192 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel XIII

#### Essigsäure-(N'-pyridin-2-yl)hydrazinocarbonylmethyl-ester

Zu einem Gemisch aus 4.37 g 2-Hydrazino-pyridin und 6.97 ml Triethylamin in 100 ml Tetrahydrofuran werden bei Raumtemperatur unter Rühren 4.30 ml Acetoxy-acetylchlorid getropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch noch zwei Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann wird das Gemisch eingeeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (100:0 auf 95:5) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 8.00 g (96 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 210 [M+H]<sup>+</sup>

Herstellung der Endverbindungen:

### Beispiel 1

#### 2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Ein Gemisch aus 300 mg 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-chinazolin-2-yl)-methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und 300 mg Piperazin in 5 ml N,N-Dimethylformamid wird fünf Minuten in der Mikrowelle bei 200 °C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid/Methanol/konz. methanolischem Ammoniak (99:0.9:0.1 auf 90:9:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 155 mg (51 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 429 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-([1,4]Diazepan-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Schmelzpunkt: 175-178 °C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 443 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 2-([1,4]Diazepan-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2,3,8-trimethyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 471 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 2-([1,4]Diazepan-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-cyano-naphthalin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 452 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-cyano-naphthalin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 438 [M+H]<sup>+</sup>

(5) 2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-fluor-naphthalin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 431 [M+H]<sup>+</sup>

(6) 2-([1,4]Diazepan-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-fluor-naphthalin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 445 [M+H]<sup>+</sup>

(7) 2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-brom-naphthalin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 491, 493 [M+H]<sup>+</sup>

(8) 2-([1,4]Diazepan-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-brom-naphthalin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 505, 507 [M+H]<sup>+</sup>

(9) 2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-benzoxazol-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 418 [M+H]<sup>+</sup>

(10) 2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1,2,4)triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 404 [M+H]<sup>+</sup>

(11) 2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 418 [M+H]<sup>+</sup>

(12) 2-([1,4]Diazepan-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 432 [M+H]<sup>+</sup>

(13) 2-([1,4]Diazepan-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-benzoxazol-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 432 [M+H]<sup>+</sup>

(14) 2-([1,4]Diazepan-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 418 [M+H]<sup>+</sup>

(15) 2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-pyridin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 378 [M+H]<sup>+</sup>

(16) 2-([1,4]Diazepan-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-pyridin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.75 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 392 [M+H]<sup>+</sup>

(17) 2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.55 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 421 [M+H]<sup>+</sup>

(18) 2-([1,4]Diazepan-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.45 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 435 [M+H]<sup>+</sup>

(19) 2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3-methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 428 [M+H]<sup>+</sup>

(20) 2-([1,4]Diazepan-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3-methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 442 [M+H]<sup>+</sup>

(21) 2-([1,4]Diazepan-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1,5-naphthyridin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 429 [M+H]<sup>+</sup>

(22) 2-([1,4]Diazepan-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-cyano-isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 453 [M+H]<sup>+</sup>

(23) 2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-cyano-isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 439 [M+H]<sup>+</sup>

(24) 2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(chinoxalin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 415 [M+H]<sup>+</sup>



Beispiel 22-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2,3,8-trimethyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Zu 220 mg 2-(4-tert.-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2,3,8-trimethyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on in 4 ml Methylenchlorid werden 2 ml Trifluoressigsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird es mit Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt. Der glasige Rückstand wird in Dioxan gelöst, mit flüssigem Stickstoff eingefroren und bei  $6 \times 10^{-3}$  mbar getrocknet. Es bleibt ein weißer Feststoff zurück.

Ausbeute: 165 mg (91 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 457 [M+H]<sup>+</sup>

Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch die folgenden Verbindungen erhalten werden:

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-dimethylamino-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[[4-(morpholin-4-yl)-chinazolin-2-yl]methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[[[1,5]naphthyridin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[[[1,5]naphthyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2-methyl-chinolin-4-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(7-fluor-chinolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-phenyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1-cyano-isochinolin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-cyano-isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(chinazolin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(chinolin-4-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3-cyano-chinolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1,4-dicyano-naphthalin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(phenanthridin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2,3-dimethyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-phenyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3-cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

### Beispiel 3

#### Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

##### 1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	230,0 mg

#### Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge

Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs geblänzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

#### Beispiel 4

##### Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

#### Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette  
und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel 5Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

## Zusammensetzung:

## 1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht:	300 mg
Stempel:	10 mm, flach

Beispiel 6Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

## 1 Kapsel enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
	ca. 420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 7Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

## 1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyethylenglykol 1500	550,0 mg
Polyethylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2000,0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 8Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100 ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 9Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff	10,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 10Ampullen mit 50 mg WirksubstanzZusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 10,0 ml

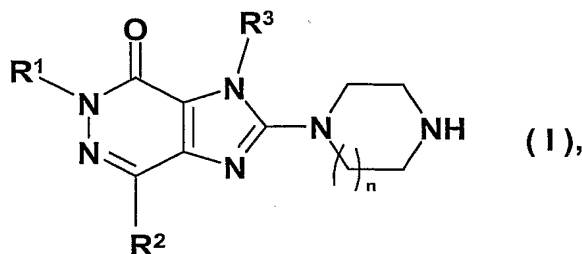
Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.



Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

$R^1$  eine Heteroaryl- $C_{1-3}$ -alkyl-Gruppe,

wobei unter dem Begriff Heteroaryl eine Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Phenylpyridinyl-, Phenylpyrimidinyl-, Benzoxazolyl-, 1-Methyl-1H-benzotriazolyl-, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl-, [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Naphthyridinyl- oder Phenanthridinyl-Gruppe zu verstehen ist und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  substituiert sind,

wobei  $R^{10}$  ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Cyano-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Morpholin-4-yl-Gruppe darstellt,

$R^{11}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Methoxy- oder Cyano-Gruppe darstellt und

$R^{12}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

oder eine Naphthyl- $C_{1-3}$ -alkyl-Gruppe, in der der Naphthylteil durch  $R^{13}$  und  $R^{14}$  substituiert ist,

wobei  $R^{13}$  ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Cyano-, Methoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-Gruppe darstellt und  $R^{14}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Methoxy- oder Cyano-Gruppe darstellt,

$R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

$R^3$  eine 2-Butin-1-yl-Gruppe oder eine 1-Buten-1-yl-, 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe,

und n die Zahl 1 oder 2 bedeuten,

wobei die Verbindungen

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(pyridin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(pyridin-4-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(2-methoxy-pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(6-amino-pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(2-fluor-pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(2-fluor-pyridin-4-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(6-fluor-pyridin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

ausgeschlossen sind,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R<sup>1</sup> eine Heteroarylmethyl-Gruppe,

wobei unter dem Begriff Heteroaryl eine Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Benzoxazolyl-, 1-Methyl-1H-benzotriazolyl-, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl-, [1,2,4]-Triazolo[4,3-a]pyridinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Naphthyridinyl- oder Phenanthridinyl-Gruppe zu verstehen ist und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> substituiert sind,

wobei R<sup>10</sup> ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom oder eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Cyano-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Dimethylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Morpholin-4-yl-Gruppe darstellt,

$R^{11}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Cyanogruppe darstellt  
und

$R^{12}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

oder eine Naphthylmethyl-Gruppe, in der der Naphthylteil durch  $R^{13}$  und  $R^{14}$  substituiert ist,

wobei  $R^{13}$  ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Cyano-, Methoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-Gruppe darstellt und

$R^{14}$  ein Wasserstoffatom oder eine Cyano-Gruppe darstellt,

$R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

$R^3$  eine 2-Butin-1-yl-Gruppe oder eine 1-Buten-1-yl-, 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe,

und n die Zahl 1 oder 2 bedeuten,

wobei die Verbindungen

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(pyridin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(pyridin-4-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(2-methoxy-pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(2-fluor-pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(2-fluor-pyridin-4-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(6-fluor-pyridin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

ausgeschlossen sind,

deren Tautomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R<sup>1</sup> eine Heteroarylmethyl-Gruppe,

wobei unter dem Begriff Heteroaryl eine Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Benzoxazolyl-, 1-Methyl-1H-benzotriazolyl-, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl-, [1,2,4]-Triazolo[4,3-a]pyridinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Naphthyridinyl- oder Phenanthridinyl-Gruppe zu verstehen ist und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> substituiert sind,

wobei R<sup>10</sup> ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom oder eine Methyl-, Phenyl-, Cyano-, Methoxy-, Dimethylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Morpholin-4-yl-Gruppe darstellt,

$R^{11}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Cyanogruppe darstellt  
und

$R^{12}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

oder eine Naphthylmethyl-Gruppe, in der der Naphthylteil durch  $R^{13}$  und  $R^{14}$  substituiert ist,

wobei  $R^{13}$  ein Wasserstoffatom, ein Fluor- oder Bromatom oder eine Cyano- oder Methoxy-Gruppe darstellt und

$R^{14}$  ein Wasserstoffatom oder eine Cyano-Gruppe darstellt,

$R^2$  ein Wasserstoffatom,

$R^3$  eine 2-Butin-1-yl-Gruppe

und n die Zahl 1 oder 2 bedeuten,

wobei die Verbindungen

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(pyridin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(pyridin-4-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(2-methoxy-pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(2-fluor-pyridin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(2-fluor-pyridin-4-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(6-fluor-pyridin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und

2-(Piperazin-1-yl)-3-(butin-1-yl)-5-[(isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

ausgeschlossen sind,

deren Tautomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R<sup>1</sup> eine Methylgruppe, die durch eine Fluornaphthyl-, Bromnaphthyl-, Methoxynaphthyl-, Cyanonaphthyl-, Dicyanonaphthyl-, Methylpyridinyl-, Cyanopyridinyl-, Dimethylpyrimidinyl-, Phenylpyrimidinyl-, Methylbenzoxazolyl-, 1-Methyl-1H-benzotriazolyl-, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl-, [1,2,4]Triazolo[4,3-a]pyridinyl-, Chinolinyl-, Fluorchinolinyl-, Methylchinolinyl-, Cyanochinolinyl-, Methylisochinolinyl-, Cyanoisochinolinyl-, Chinazolinyl-, Methylchinazolinyl-, Phenylchinazolinyl-, (Dimethylamino)-chinazolinyl-, (Morpholin-4-yl)-chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Dimethylchinoxalinyl-, Trimethylchinoxalinyl-, Naphthyridinyl- oder Phenanthridinyl-Gruppe substituiert ist,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>3</sup> eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

und n die Zahl 1 oder 2 bedeuten,

deren Tautomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R<sup>1</sup> eine Methylgruppe, die durch eine Cyanonaphthyl-, Methylbenzoxazolyl-, 1-Methyl-1H-benzotriazolyl-, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl-, Methylisochinoliny-, Methylchinazoliny- oder Trimethylchinoxaliny-Gruppe substituiert ist,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>3</sup> eine 2-Butin-1-yl-Gruppe und

n die Zahl 1 oder 2 bedeuten,

deren Tautomere und deren Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 erwähnt definiert sind

und n die Zahl 1 bedeutet,

deren Tautomere und deren Salze.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen



R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 erwähnt definiert sind

und n die Zahl 2 bedeutet,

deren Tautomere und deren Salze.

8. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (a) 2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on
- (b) 2-([1,4]Diazepan-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on
- (c) 2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-benzoxazol-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on
- (d) 2-([1,4]Diazepan-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-benzoxazol-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

sowie deren Tautomere und deren Salze.

9. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 mit anorganischen oder organischen Säuren.

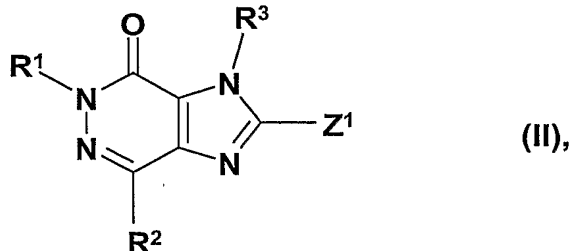
10. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 9 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

11. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



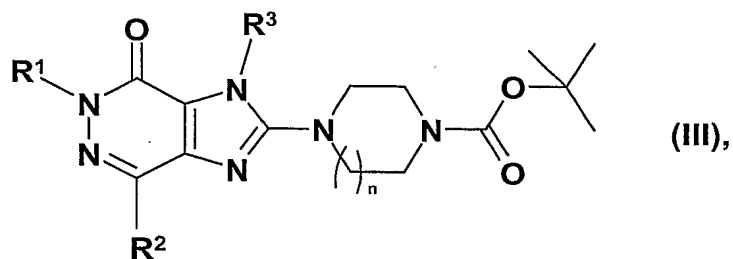
in der

R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und

Z<sup>1</sup> eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe darstellt,

mit Piperazin oder [1,4]Diazepan oder deren Salzen umgesetzt wird, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind, entschützt wird, und/oder

anschließend gegebenenfalls während der Umsetzung verwendete Schutzgruppen abgespalten werden und/oder

die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden und/oder

die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/014125

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/5025 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	US 2004/116328 A1 (YOSHIKAWA SEIJI ET AL) 17 June 2004 (2004-06-17) abstract page 155 - page 158; examples 281-3,287,289,298-301 claims	1-13
P,X	& WO 03/104229 A 18 December 2003 (2003-12-18)	1-13
P,A	WO 2004/050658 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HAUDEL, NORBERT; HIMMELSBACH) 17 June 2004 (2004-06-17) abstract examples claims	1-13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 May 2005

Date of mailing of the international search report

17/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/014125

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 02/02560 A (NOVO NORDISK A/S; KANSTRUP, ANDERS, BENDTZ; CHRISTIANSEN, LISE, BROWN;) 10 January 2002 (2002-01-10)</p> <p>abstract examples claims</p> <p>-----</p>	1-13

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/014125

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004116328	A1	17-06-2004	AU 2003241960 A1 BR 0311697 A CA 2485641 A1 EP 1514552 A1 WO 03104229 A1	22-12-2003 22-03-2005 18-12-2003 16-03-2005 18-12-2003
WO 03104229	A	18-12-2003	AU 2003241960 A1 BR 0311697 A CA 2485641 A1 EP 1514552 A1 WO 03104229 A1 US 2004116328 A1	22-12-2003 22-03-2005 18-12-2003 16-03-2005 18-12-2003 17-06-2004
WO 2004050658	A	17-06-2004	DE 10256264 A1 DE 10309927 A1 AU 2003293757 A1 WO 2004050658 A1 US 2005020574 A1	24-06-2004 16-09-2004 23-06-2004 17-06-2004 27-01-2005
WO 0202560	A	10-01-2002	AU 6895801 A BR 0112123 A CA 2411864 A1 CN 1440288 A CZ 20030019 A3 WO 0202560 A2 EP 1301187 A2 HU 0301622 A2 JP 2004502690 T MX PA02012272 A NO 20030021 A PL 360856 A1 US 2004034014 A1 US 2002161001 A1 ZA 200209714 A	14-01-2002 06-05-2003 10-01-2002 03-09-2003 14-05-2003 10-01-2002 16-04-2003 29-09-2003 29-01-2004 25-04-2003 03-03-2003 20-09-2004 19-02-2004 31-10-2002 19-08-2003

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014125

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D487/04 A61K31/5025 A61P3/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	US 2004/116328 A1 (YOSHIKAWA SEIJI ET AL) 17. Juni 2004 (2004-06-17) Zusammenfassung Seite 155 – Seite 158; Beispiele 281-3, 287, 289, 298-301 Ansprüche	1-13
P,X	& WO 03/104229 A 18. Dezember 2003 (2003-12-18)	1-13
P,A	WO 2004/050658 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HAUDEL, NORBERT; HIMMELSBACH) 17. Juni 2004 (2004-06-17) Zusammenfassung Beispiele Ansprüche	1-13
	----- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Mai 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/05/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stix-Malaun, E

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02/02560 A (NOVO NORDISK A/S; KANSTRUP, ANDERS, BENDTZ; CHRISTIANSEN, LISE, BROWN;) 10. Januar 2002 (2002-01-10) Zusammenfassung Beispiele Ansprüche -----	1-13



# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014125

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2004116328 A1	17-06-2004	AU 2003241960 A1 BR 0311697 A CA 2485641 A1 EP 1514552 A1 WO 03104229 A1	22-12-2003 22-03-2005 18-12-2003 16-03-2005 18-12-2003
WO 03104229 A	18-12-2003	AU 2003241960 A1 BR 0311697 A CA 2485641 A1 EP 1514552 A1 WO 03104229 A1 US 2004116328 A1	22-12-2003 22-03-2005 18-12-2003 16-03-2005 18-12-2003 17-06-2004
WO 2004050658 A	17-06-2004	DE 10256264 A1 DE 10309927 A1 AU 2003293757 A1 WO 2004050658 A1 US 2005020574 A1	24-06-2004 16-09-2004 23-06-2004 17-06-2004 27-01-2005
WO 0202560 A	10-01-2002	AU 6895801 A BR 0112123 A CA 2411864 A1 CN 1440288 A CZ 20030019 A3 WO 0202560 A2 EP 1301187 A2 HU 0301622 A2 JP 2004502690 T MX PA02012272 A NO 20030021 A PL 360856 A1 US 2004034014 A1 US 2002161001 A1 ZA 200209714 A	14-01-2002 06-05-2003 10-01-2002 03-09-2003 14-05-2003 10-01-2002 16-04-2003 29-09-2003 29-01-2004 25-04-2003 03-03-2003 20-09-2004 19-02-2004 31-10-2002 19-08-2003